Ill.mo Sig.r Prof. Pio Foà
Omaggio dell'Aut.

SULLE ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DI ALCUNI ORGANI

NELL' AVVELENAMENTO PER BISMUTO

del Dott. G. PISENTI

Professore di Patologia e Anatomia Patologica

nell' Università di Perugia



PERUGIA,

TIPOGRAFIA DI VINCENZO SANTUCCI

1888.

SULLE ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DI ALCUNI ORGANI

NELL' AVVELENAMENTO PER BISMUTO

del Dott. G. PISENTI

Professore di Patologia e Anatomia Patologica

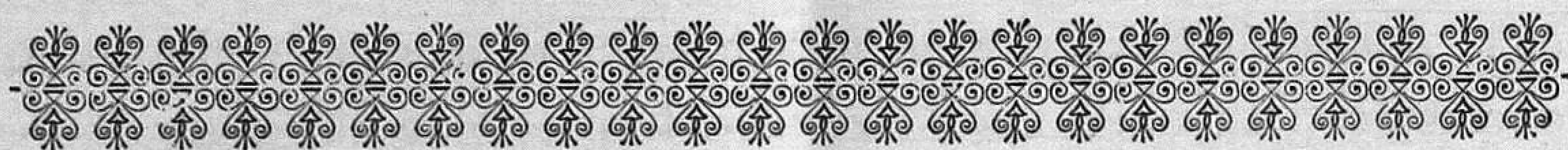
nell' Università di Perugia



PERUGIA,

TIPOGRAFIA DI VINCENZO SANTUCCI

1888.



SULLE ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DI ALCUNI ORGANI

NELL' AVVELENAMENTO PER BISMUTO

L' azione fisiologica del Bismuto introdotto nell' organismo o per via ipodermica, o per iniezioni intravenose, sotto forma di tartrato doppio di Bismuto e soda, o sotto l' altra di citrato ammoniacale di Bismuto è ormai da tempo conosciuta. Però fino ad ora non vennero esattamente studiate le alterazioni che i preparati solubili di Bismuto producono in certi organi, specialmente in quelli che servono alla eliminazione delle sostanze estranee penetrate nell' organismo; quantunque Stefanovitsch, Lubinski e Lebedeff, Feder-Meyer, Mory, Steinfeld e Meyer ne abbiano descritte sommariamente, ma imperfettamente alcune. L' azione del bismuto si potrebbe secondo alcuni paragonare a quella che il fosforo esercita sui reni, sul fegato e sul cuore, vale a dire una profonda degenerazione grassa degli elementi di questi organi, alla quale si aggiungerebbe un' acuta gastroenterite (Steinfeld e Meyer, Mory, Dalche e Villejean). Secondo altri invece si avrebbe nei reni non una degenerazione grassa, ma una vera necrosi degli epiteli, e nel fegato la costante scomparsa del glicogene.

Lungo il tubo gastroenterico si troverebbero altre lesioni non meno interessanti, sotto forma di pigmentazione della mu-

cosa, iperemia, e processi infiammatori e necrotici; alterazioni queste prodotte dalla eliminazione del metalloide allo stato di solfuro attraverso le pareti degli organi digerenti.

Dalla parziale precipitazione del metalloide nella mucosa verrebbe determinata la occlusione di alcuni vasi sanguigni, con tutti i fenomeni secondari di distruzione di queste parti alterate e mal nutrite.

Queste mie ricerche si svolgono in un campo piuttosto limitato, giacchè io non ho ricercato se non quelle alterazioni che si producono in seguito alla somministrazione prolungata di lievi quantità di Bismuto: talchè quello che andrò descrivendo si riferisce ad un cronico avvelenamento per questa sostanza. Cronico per modo di dire, giacchè gli animali raramente sopravvivono più di dieci giorni, e ne' miei esperimenti non conto che due casi di conigli che vissero uno 13 ed uno 16 giorni, ed ai quali il Bismuto venne dato alla dose di cg. 1 per chilogramma in peso.

I fenomeni generali di questo lento avvelenamento sono ormai conosciuti.

Generalmente nel primo giorno l'iniezione di cg. 1 per chilog. di peso non produce negli animali nessun effetto. Continuando l'iniezione, al secondo giorno compare di solito una lieve albuminuria; gli animali stanno rannicchiati e mangiano poco. In seguito l'albumina cresce, ed il deperimento si fa sempre maggiore; non mangiano, dimagrano, emettono feci diarroiche, e restano inerti e quasi noncuranti di quello che attorno a loro succede. Ho osservato che tanto più cresce l'albumina nelle orine, e tanto più queste sono eliminate in poca quantità, torbide, a volte rossiccie, a volte giallo-pallide, sempre però con abbondante sedimento. Questa poca quantità sta in relazione col poco o niun cibo vegetale fresco che gli animali prendono negli ultimi giorni dell'esperimento. Dimagrano a vista d'occhio, e muoiono in uno stato di marasmo.

In una nota che pubblicai nel 1886: Sulle nefriti tossiche

sperimentali (Annali dell' Università di Perugia), notai un fatto importante, che stava in pienissima relazione con quanto il Golgi in un bello studio sulla rigenerazione dell' epitelio renale nel nel morbo di Bright, aveva rilevato dal punto di vista anatomo-patologico, e che sotto altra forma vidi confermato dal dott. Di Mattei. In quel mio lavoro io aveva enunciato, in tesi generale, che nei reni alterati dal passaggio di sostanze tossiche capaci di produrre una nefrite si trovano or più or meno numerose figure cariocinetiche negli elementi epiteliali dei tubuli contorti. L'interpretazione che io dava a questo reperto era che negli elementi rimasti inalterati dalla eliminazione della sostanza, e perciò in grado ancora di funzionare, si aveva una esagerazione del loro potere rigenerativo per cui veniva riparata la perdita degli elementi alterati o distrutti.

Ma io aveva ancora osservato che vi sono da un lato sostanze le quali introdotte nell' organismo producono una nefrite agendo sugli elementi epiteliali in modo che alcuni rimangono alterati e distrutti, altri invece conservano in grado più o meno elevato il loro potere rigenerativo, essendo sfuggiti all'azione della sostanza tossica; e che d'altro lato vi sono sostanze le quali nel produrre una nefrite non solo distruggono moltissimi epiteli, ma annientano il potere riparatore di quelli, i quali istologicamente non presentano gravi alterazioni.

Nelle prime nefriti sono assai rare le figure cariocinetiche, e guariscono quando si cessi dal somministrare la sostanza tossica: nelle seconde sono pochissimi i nuclei in mitosi, e sospendendo la introduzione della sostanza, la nefrite egualmente persiste e l' animale muore.

Avendo ripreso lo studio della nefrite da Bismuto ebbi modo di confermare quanto in quell' epoca aveva enunciato.

Ad un coniglio del peso di Cg. 1,540 iniettai un centigrammo e mezzo di citrato di Bismuto ammoniacale.

Al secondo giorno comparve una lieve albuminuria, ma l' animale mangiò egualmente. Feci nel secondo giorno una seconda iniezione, ed un' altra al terzo: poi le sospesi. Le orine

divennero torbide, pallide, con abbondante sedimento. L'animale mangiò pochissimo. Al quarto giorno le orine contenevano quantità grandissima di albumina. Al quinto giorno il coniglio non mangiò affatto ed emise poca orina, con molta albumina: nei giorni successivi eliminò poca orina contenente poca albumina, finchè nel nono giorno di albumina si trovarono appena le traccie, e così pure nel decimo giorno. Nella sera di questo giorno, più non reggendosi sul treno posteriore, fu ucciso.

Reperto necroscopico. - *Reni* pallidi, specialmente nella sostanza corticale, un po' più rossi nella midollare. *Fegato* e *milza* piuttosto iperemici. La *mucosa* dello *stomaco* e degli *intestini* a tratti pallida, a tratti rosso brunastra. *Cuore* flacido. *Polmoni* normali.

All' esame istologico, oltre quelle alterazioni che andrò in seguito descrivendo, trovai rarissime cellule epiteliali in cariocinesi, ed alterazioni gravissime in tutta la parte funzionante del rene. Bastarono in questo caso cg. 4 $^1/_2$ di Bismuto per produrre cosiffatte lesioni ed impedire il ripristinarsi della normale funzione del rene. Tanto poche erano le figure cariocinetiche che in qualche preparato contenente parecchie sezioni, appena una o due se ne osservarono.

A questo esperimento però si potrebbe fare l' obbiezione che le rarità delle figure cariocinetiche poteva dipendere dallo stato generale marantico in cui era caduto l' animale, per cui era distrutto il potere rigenerativo non solo degli elementi renali, ma di tutti quelli degli altri organi. Perciò in altro esperimento dello stesso genere uccisi l'animale tre giorni dopo dacchè aveva cessato di fargli le iniezioni di Bismuto, quando la funzione renale era alterata sì, ma pure continuava, quando l'animale si manteneva in un discreto stato di salute, quantunque più non mangiasse. Eppure anche in questo caso il processo degenerativo era avanzatissimo, pochi erano i tubuli con epitelio normale nella porzione corticale, e nei preparati le figure cariocinetiche erano pochissime, o non v' erano affatto. Per cui il Bismuto rientra nella grande categoria delle sostanze che in breve tempo dispie-

gano nei luoghi di eliminazione alterazioni che più non vengono riparate.

Queste mie ricerche le ho divise in due serie. Nella prima ho studiato le alterazioni prodotte dal tartrato doppio di Bismuto e soda; nella seconda quelle prodotte dal citrato ammoniacale di Bismuto. Ho potuto così instituire ricerche comparative sulla azione dei due preparati solubili, le quali però, mi affretto a dirlo subito, non mi hanno dato risultati molto diversi, e dalla minuta descrizione che darò dei reperti istologici, si vedrà come l'azione dei due preparati diversifichi di alcun poco; e le lesioni prodotto dall'uno e dall'altro sieno ugualmente gravi.

Non ho potuto per la scarsezza dei mezzi dei quali posso disporre instituire ricerche comparative sulle alterazioni prodotte in varie specie di animali, e non ho potuto servirmi che dei conigli. Un solo esperimento feci su un piccolo cagnolino. In tutto ho sperimentato i due preparati in 17 animali: 16 conigli ed 1 cane.

Non ho riportato per esteso il reperto dei 17 esperimenti, parendomi sufficiente il dar descrizione soltanto di quelli che possono servire come tipo di lesione nei vari stadi.

Serie A.

ESPERIMENTO I.

Piccolo coniglio del peso di gr. 900, in ottimo stato di nutrizione; gli si inietta sotto la cute cg. 1 di tartrato di Bismuto, e si continua l'iniezione per 6 giorni. Al sesto giorno muore. Dimagramento grandissimo; nei due ultimi giorni l'animale non mangia. Le orine contengono soltanto tracce di albumina, e le feci sono poltacee.

Reperto necroscopico. — *Fegato* rosso scuro, al taglio esce grande quantità di sangue. La *mucosa gastrica e intestinale* è pallida, ed ha quà e là qualche chiazza rossa. *Reni* grossi, pallidi specialmente nella sostanza

verticale. *Vescica* con parete sottilissima, e mucosa fortemente arrossata. *Cuore* e *polmoni* normali.

Esame istologico. — Il fegato ha gli elementi grossi, poco granulosi, che si colorano bene coi soliti reagenti. Nessuna traccia di degenerazione grassa, solo una lieve pigmentazione di quegli elementi che si trovano all' intorno della vena centrale dell' acino. I reni presentano solo leggere alterazioni nei tubuli contorti. Gli elementi sono molto granulosi e il loro protoplasma, còl picrocarminio, assume una costante tinta giallognola, quantunque la colorazione dell' acido picrico sia stata tolta con lunghe ed abbondanti lavature. Sono scomparsi i limiti fra gli elementi, i quali perciò compaiono come fusi insieme. Le alterazioni sono visibili solo in alcuni tratti di tubuli contorti, mentre in altri gli elementi sono normali. Non si osserva un'aumento di volume delle cellule epiteliali, nè alcun tubulo privo del rivestimento epiteliale.

Fissando alcune porzioni di rene coll' acido osmico, nel protoplasma degli elementi non si osservano goccioline di grasso. I glomeruli si mostrano inalteràti; solo le anse glomerulari sono ripiene di sangue. Nessuna alterazione nella capsula di Bowman, nè negli elementi epiteliali che ricoprono il glomerulo.

Nelle anse di Henle, e nei tubuli retti non si trova alterazione di sorta. Nulla nella mucosa gastrica ed intestinale.

ESPERIMENTO II.

Grosso coniglio del peso di Cg. 2,900. Gli si inietta sotto la cute ogni giorno, e per 16 giorni di seguito 3 cc. di soluzione 1 % di tartrato di Bismuto.

Al sedicesimo giorno è preso da paralisi degli arti posteriori, e lo si uccide. Da 3 giorni non mangiava affatto. Le orine si mantennero sempre torbide e ricchissime di albumina durante tutto l' esperimento.

Reperto Necroscopico. — *Reni* grossi, biancastri; tagliati esce pochissimo sangue. La sostanza corticale è pallida; pallidissima la midollare. La capsula si stacca facilmente dalla sostanza renale. La *vescica* contiene molta urina, ed è grandemente distesa. Le pareti sono relativamente grosse, e la mucosa è rossa, e rivestita da un sottile strato di muco. Raccolta l' orina in un bicchiere a calice, lascia depositare un

grosso strato torbido e bianchiccio, nel quale ci sono globuli bianchi, cilindri poco granulosi, muco in grande quantità, epiteli renali alterati e degenerati, e qualche cellula epiteliale della vescica. La *milza* è voluminosa, e di un color rosso cupo. Il *fegato* ha colorito molto oscuro, è iperemico, e tagliandolo esce gran quantità di sangue.

La *mucosa gastrica* è pallida, ricoperta da un grosso strato di muco aderente e tenace. La mucosa del tratto intestinale è generalmente pallida; quà e là esiste qualche chiazza rossastra. Ma in tutto il tubo gastro anterico non vi sono nè pigmentazioni né ulcerazioni della mucosa. Nel *cuore* e nei *polmoni* nulla di notevole.

Esame istologico. — *Reni*. Le sezioni si colorano parte col carminio alluminoso, parte coll' acido osmico, e parte col picrocaminio di Weigert. Negli elementi epiteliali dei tubuli contorti esistono delle lesioni profonde. In alcuni tubuli, il rivestimento epiteliale si colora abbastanza bene, ma i limiti degli elementi sono scomparsi, come pure talvolta sono scomparse le granulazioni protoplasmatiche. I nuclei si colorano bene, e sono in generale cacciati nella porzione più bassa della parte basale.

In altri tubuli l' epitelio ha subito una alterazione per cui il protoplasma ha perduto le granulazioni, ed è colorito uniformemente in giallognolo, mentre il nucleo più non si vede, sia perchè è rimasto distrutto, sia perchè alterato nella sua costituzione più non si colora coi comuni reagenti.

L' epitelio è trasformato in una massa a volte finemente solcata qua e là da strie, a volte quasi omogenea, la quale riempie e chiude il lume del tubulo. Che questa massa risulti dal rigonfiarsi e distruggersi degli elementi epiteliali dei tubuli contorti è provato dal fatto che in mezzo ad essa si riesce talvolta a vedere il limite di qualche elemento, sotto forma di stria oscura. Per questo rigonfiarsi e distruggersi degli elementi il diametro delle sezioni traverse di questi tubuli è maggiore di quello dei tubuli normali. Nello stesso tempo che gli elementi epiteliali di alcuni tubuli sono così alterati, i nuclei del connettivo pericarialiculare sono intensamente colorati ed aumentati di numero, e nelle sezioni colorite col picrocarminio questi tubuli alterati fanno vivo contrasto con quelli ancor sani, e che non sono affatto rari.

Nelle sezioni di parte di rene indurite nell'acido osmico (1 %) gli epiteli degenerati si colorano in bruno pallido quasi uniforme, e solo quà e là si arriva a scorgere piccolissime goccioline nere, le quali però

sono scarse assai, e localizzate, nella maggior parte dei casi, in quei tubuli più alterati.

I glomeruli di Malpighi pure presentano alterazioni. L' epitelio che li riveste si colora bene, ma le anse sono dilatate, e dilatata è pure la capsula di Bowmann la quale contiene un detritus finamente granuloso per cui appare molto più ampia del normale. In questo detritus mai ho potuto trovare globuli rossi o globuli bianchi.

Anche le porzioni ascendenti delle anse di Henle hanno l'epitelio rigonfiato, esso si mantiene però granuloso, ed ha nuclei che si colorano discretamente.

Non vi è nulla nei tubuli retti che accenni a lesione locale: ed è rarissimo di vedere qualche pallido cilindro lungo il loro decorso.

Fegato. - Gli elementi si colorano bene, ma i limiti sono assai poco visibili. Quelli alla periferia della vena centrale hanno il protoplasma più granuloso, e sono più grandi degli altri. I capillari sono dilatati, e così pure la vena centrale dell' acino. Nessun aumento del conettivo periacinoso. Nulla di notevole nella *milza.*

La *mucosa dello stomaco* si presenta in qualche punto priva di epitelio, e lo sbocco delle glandule è in qualche punto occluso da masse di muco. I vasi della sottomucosa sono quasi vuoti di sangue. Del resto null' altro si osserva. Nell'*intestino* sono numerosissime le cellule caliciformi. In qualche punto i vasi sono ripieni di sangue, e nel connettivo sottomucoso in vicinanza ai vasi iperemici si nota un leggero infiltramento di elementi rotondi.

ESPERIMENTO V.

Coniglio ben nutrito del peso di Cg. 2,350; gli si inietta sotto la cute cg. 2 di bismuto per 7 giorni, all' ottavo giorno lo si uccide. I fenomeni generali presentati durante l' esperimento furono eguali a quelli presentati negli altri sperimenti.

Reperto necroscopico. — Il *fegato* è molto rosso; tagliandolo esce molto sangue; una parte è affetta da psorospermosi.

I *reni* sono grossi pallidi assai: la capsula si stacca bene. Tagliandoli non esce sangue. Il colorito biancastro è uniforme tanto nella sostanza corticale che nella midollare, un po' più carico nel limite fra le due sostanze. Lo *stomaco* contiene poco cibo. La mucosa è pallida nella regione pilorica, biancastra nelle altre parti, non presenta ulcure-

razioni in alcun punto, ma è coperta da muco bianco, e denso. Gli intestini non presentano nulla di anormale, tranne qualche chiazza iperemica nel crasso. Il cieco contiene masse fecali diarroiche. La vescica contiene poca urina, limpida, ricca di albumina. La mucosa non è nè arrossata, nè spalmata di muco.

L'ESAME ISTOLOGICO dei *reni* rivela gravi lesioni disseminate a tratti nei tubuli contorti. Alcuni di questi hanno l'epitelio ancora normale o quasi, moltissimi altri invece lo presentano alterato, poco granuloso e rigonfiato, avente i nuclei che si colorano discretamente col picrocarminio di Weigert. Altri invece sono riempiti da una sostanza giallognola solcata da fine striature, le quali si riconoscono per i limiti degli elementi epiteliali distrutti. I nuclei sono scomparsi, ed in alcuni tubuli contorti la massa che li riempie ha perduto ogni solco, ogni striatura e si presenta fusa in una massa unica pochissimo granulosa. Nei tubuli retti esiste una sostanza che occupa il lume, amorfa, mentre gli epiteli di essi sono affatto normali. Anche alcune anse di Henle hanno l' epitelio rigonfio, privo di limiti, e con nuclei male colorati. Anche in questo rene ho potuto osservare che certi tubuli nei quali il lume è scomparso, e che sono riempiti dagli epiteli degenerati e gonfiati, hanno il diametro aumentato.

I glomeruli sono talvolta pieni di sangue, tal' altra ne contengono pochissimo. Nella capsula di Bowmann esiste una sostanza amorfa che non la riempie completamente, ma solo in parte.

Il connettivo pericapsulare e intertubulare non presenta nulla di notevole.

L' esame del *fegato* rivela in qualche punto grosse alterazioni delle cellule epatiche, dovute alla malattia parassitaria dalla quale è affetto. Del resto nelle parti non affette da prorospermosi, il connettivo interacinoso non è aumentato, il protoplasma degli elementi è granuloso, ed il nucleo si colora bene col carminio alluminoso, e coll' ematossilina.

L' esame dello *stomaco* in corrispondenza delle chiazze brunastre mostra che la mucosa è tumefatta. Le cellule male si colorano col carminio alluminoso, mentre coll' ematossilina sono bene visibili i nuclei. Il protoplasma delle cellule di rivestimento contiene una grande quantità di granulazioni amorfe leggermente giallognole.

ESPERIMENTO VI.

Grosso coniglio del peso di Cg. 3,360. Gli si inietta dapprima per 5 giorni 1 centigrammo di Bismuto. Le orine contenendo appena traccie di albumina, gli si inietta per altri 7 giorni 3 centigrammi di Bismuto; al dodicesimo giorno, non mangiando più ed appena reggendosi sugli arti viene ucciso.

Reperto necroscopico. — I *reni* sono pallidi, al solito e molli. Il *fegato* contiene molto sangue, ed ha un colorito rosso cupo. L'*intestino* ha la mucosa piuttosto rossa, ed il *retto* contiene feci diarroiche. Lo stomaco contiene poco cibo, ed ha la mucosa rosso-scura nella parete anteriore e attorno al cardias, pallida in vicinanza al piloro e nella parete posteriore.

All' esame istologico del rene: le solite alterazioni dell' epitelio dei tubuli contorti, solo in pochi tubuli gli elementi staccati dalla parete si mantengono separati e distinti gli uni dagli altri, granulosi e con nucleo incolore. In moltissimi altri invece gli epiteli formano la solita massa quasi omogenea, o pochissimo granulosa e colorita in giallo. In questi tubuli più non si scorge il lume ed il loro diametro è aumentato. Nei tubuli retti ed anche in alcuni tratti della porzione ascendente delle anse di Henle la sostanza che li riempie è amorfa alla periferia, ed al centro finamente striata nel senso longitudinale, dando quasi l' immagine di tanti filamenti sottilissimi uniti e stretti in un fascio. Tale particolarità la osservai nell' esperimento terzo e nell' ottavo.

Anche in questo esperimento notai l' esistenza di una sostanza nella capsula di Bowmann, la quale talvolta era assai dilatata. Nulla di notevole nei tubuli retti. Nel fegato nulla trovai che accennasse ad alterazione grave dei suoi elementi, e così pure nulla nello stomaco, se si eccettua lo stato di pienezza dei vasi decorrenti fra le glandule, e nel connettivo sottomucoso.

Serie B.

ESPERIMENTO II.

Grosso coniglio del peso di Cg. 2,215. Gli si iniettano per 13 giorni di seguito 2 siringhe di Pravaz della soluzione di citrato ammoniacale

di Bismuto. Orine scarse, torbide, di color giallo terreo, con moltissima albumina. Al tredicesimo giorno viene ucciso.

Aperto immediatamente l'animale, si mette una parte del fegato e del rene nell'alcool assoluto, una piccola parte in acido osmico, un'altra in liquido di Müller. Il fegato contiene molto sangue ed ha color rosso cupo.

I reni pallidissimi, ma molto grossi; tagliandoli non esce sangue.

La mucosa dello stomaco non presenta che una piccolissima porzione iperemica, del resto è pallida, come in genere quasi tutta quella dell'intestino, eccettuate piccole porzioni aventi chiazze iperemiche. Feci poltacee nel retto.

Nulla di notevole negli altri organi.

Le sezioni di rene indurito nell'alcool o nel liquido di Müller presentano le cellule epiteliali di moltissimi tubuli contorti, dapprima rigonfiate fino a chiuder quasi del tutto il tubulo, con nucleo molto grosso, ma bene colorato: il protoplasma invece è refrattario a qualunque colorazione: le cellule rimangono ancora aderenti alla membrana basale, e i loro limiti sono ben netti. In altri tubuli, ove il processo distruttivo è più avanzato, esse rimangono egualmente aderenti alla parete, ma il loro protoplasma ha assunto una colorazione giallastra, ed è molto granuloso. In altri ancora, le cellule epiteliali sono staccate dalla parete del tubulo, ora isolate, ora unite a tre o a quattro, col nucleo ancora visibile. Da ultimo, il tubulo si può considerare spoglio di epitelio, quantunque sia riempito dagli elementi degenerati, i quali si trovano addossati gli uni agli altri, col protoplasma sempre granuloso, ma coi nuclei invisibili. È notevole il fatto che quanto più ci allontaniamo dalla parte più esterna della sostanza corticale per avvicinarci alla midollare, e tanto più le modificazioni di questi elementi raccolti nei tubuli vanno aumentando, tanto che nelle sezioni longitudinali le cellule appaiono come formanti una massa composta di tante piccole zolle nettamente divise. Non è che nelle ultime porzioni dei tubuli contorti che le zolle cominciano a fondersi, a mostrare mal netti i loro limiti; finchè nei tubuli retti, come ultimo loro vestigio, compare una sostanza finamente granulosa, che in forma di cilindro granuloso viene eliminata.

I glomeruli hanno le anse un po' distese, ma nella capsula non esiste mai alcuna sostanza. Come unica modificazione si nota che in alcuni il nucleo dell'epitelio che li ricopre è un po' grosso. I processi di distruzione degli elementi epiteliali ancor meglio si studiano nei pezzi

induriti coll' acido osmico, giacchè con questo reagente più chiare appaiono le più leggere alterazioni iniziali.

Nei preparati induriti nell' alcool assoluto, la reazione iodo cromica mostra rarissimamente qualche figura cariocinetica.

Nel *fegato* si osserva dilatazione dei capillari, e della vena centrale, mal coloriti i nuclei, e mal definiti i limiti degli elementi. Non v' è traccia di degenerazione grassa, ed *il glicogene esiste in una certa qualità tanto negli elementi situati alla periferia dell' acino che in quelli posti presso la parte centrale.* Del resto pel glicogene anche la prova col metodo di Brücke era riuscita positiva.

Nella *mucosa gastrica* non si nota nulla di notevole, tranne una certa quantità muco che rimane ad essa aderente, e la dilatazione parziale di alcuni vasi. Nell' *intestino* i villi sono ricoperti dall' epitelio, e non si nota in alcuna sezione la perdita di esso. Numerose sono le cellule caliciformi, e così pure fra i villi esiste una certa quantità di muco.

ESPERIMENTO III.

Coniglio nero del peso di Cg. 2,120. Gli si inietta per 6 giorni 2 centigrammi di soluzione di Bismuto; al sesto giorno, verso sera, lo si trova moribondo, e viene ucciso. Le orine non comparvero albuminose che al terzo giorno dell' iniezione, e si mantennero tali fino al termine dell' esperimento. Al quarto giorno non mangiava più, ed emetteva feci assai molli.

Gli organi vennero conservati come quelli dell'esperimento precedente.

Esame istologico. — *Reni*. Le alterazioni renali nella sostanza corticale rassomigliano perfettamente a quelle già descritte nell' esperimento II. Anche dall'esame delle varie sezioni di questo rene si acquista sempre più la convinzione che gli elementi epiteliali dei tubuli contorti si staccano dalla parete, quando ormai il nucleo non si colora più, e si mantengono distinti gli uni dagli altri per un tratto più o meno lungo. Però in questo caso, assai più che nell' altro, non è difficile lo scorgere qualche tubulo contorto ripieno di questi elementi epiteliali che cominciano a fondersi. Altri tubuli contorti, e sono molti, hanno l' epitelio bene conservato, ed il lume occupato da una massa cilindroide, simile a quella che si trova nei tubuli retti e nelle anse di Henle. Nei preparati di reni i tubuli contorti sani fanno vivo con-

trasto con quelli aventi l' epitelio alterato. È curioso come ad onta delle gravi lesioni epiteliali, rarissimi sieno i tubuli spogliati affatto dal loro epitelio in modo che di essi rimanga solo la parete connettiva. Ho dovuto fare moltissime preparazioni allo scopo di vedere negli epiteli sani situati in vicinanza di quelli alterati qualche rarissima figura cariocinetica. Nessuna modificazione esiste nel connettivo pericanaliculare. Nei glomeruli le anse vascolari contengono poco sangue. L'epitelio della capsula e quello che riveste il glomerulo, si colora bene, ed i nuclei non sono tumefatti. Non esiste alcuna sostanza fra il glomerulo e la capsula e quest' ultima non è dilatata.

Nel *fegato* le diramazioni portali e le vene centrali dell' acino sono ripiene di sangue. Gli elementi non sono alterati; a tratti qua e là quelli situati all' intorno della vena centrale mostrano una leggera pigmentazione giallognola, ed una maggiore granulosità del protoplasma.

La reazione iodica non svela presenza di glicogene. Nulla di importante nello stomaco.

ESPERIMENTO IV.

Piccolo coniglio del peso di Cg. 1,240. Si inietta sotto la cute 1 centigrammo di citrato ammoniacale di Bismuto. Le orine al terzo giorno contengono molta albumina, l' animale non mangia più. Al quarto giorno gli si manifesta paralisi degli arti posteriori, rimane accasciato e non è possibile di farlo più muovere; perciò si uccide.

Gli organi della cavità toracica non presentano nulla di anormale. I reni sono pallidi nella sostanza corticale, piuttosto rossi nella midollare. Il fegato ha un colorito rosso cupo, e tagliandolo esce moltissimo sangue. La mucosa della bocca è normale; quella dello stomaco è rosso-scura nella parete anteriore e posteriore, pallida in vicinanza della porzione pilorica, ed è ricoperta da un leggiero strato di muco. Quella degli intestini presenta generalmente una colorazione pallida; nel tenue è rossiccia, e talvolta, come ad es. nel crasso, rosso-scura. Nessuna ulcerazione lungo tutto il tubo gastroenterico. Gli organi sono messi ad indurire in vari liquidi di fissazione.

All' esame istologico del *rene* si osservano le solite alterazioni dell' epitelio dei tubuli contorti e di alcune anse ascendenti di Henle, meno accentuate però che non quelle dei precedenti esperimenti, forse in riguardo alla minore durata. Gli epiteli sono rigonfi aumentati di volume,

occupano tutto il lume del tubulo, ma sono quasi dapertutto aderenti alla parete; i loro limiti sono affatto scomparsi, mentre il nucleo si colora ancora bene (ematossilina). Per ciò manca la formazione delle masse di elementi alterati e staccati, mancano nei tubuli retti i cilindri granulosi, e solo taluni contengono delle granulazioni.

I glomeruli di Malpighi sono bene conservati e nulla c' è nella capsula di Bowmann. Così pure sono inalterati i tubuli retti. Nelle sezioni di pezzi induriti nell'acido osmico si nota, oltre le alterazioni sopradescritte, la presenza, quà e là, di rare goccioline di grasso; la reazione iodo cromica non mette in evidenza la esistenza di elementi in mitosi. Nulla di notevole nel connettivo intertubulare.

Il fegato presenta: dilatazione dei capillari, maggior granulosità degli elementi forniti di più nuclei. Non c'è traccia di degenerazione grassa nelle cellule epatiche. L' esame istologico delle sezioni trattate colla soluzione gommo-iodica, non rivela presenza di glicogene.

Nello stomaco sono evidenti le leggiere alterazioni della infiammazione catarrale : tumefazione degli elementi, presenza di granulazioni amorfe all' intorno dei vasi dilatati, ed infiltramento di qualche elemento rotondo nelle maglie del connettivo sottomucoso.

ESPERIMENTO VI.

Coniglio del peso di Cg. 1,835. Iniezione di cg. 1 $^1/_2$ di Bismuto per 4 giorni: al quinto giorno lo si trova moribondo, e si uccide. Le orine furono sempre aibuminose, e torbide, ed abbandonavano un abbondante sedimento. Le feci quasi diarroiche.

Reperto necroscopico. — *Reni* pallidi con pochissimo sangue. Il fegato rosso-scuro e con moltissimo sangue. La mucosa orale intatta. Quella dello stomaco iperemica, tranne in vicinanza al piloro, e tutta ricoperta di muco bianco, denso e tenace.

Nell' intestino qua e là qualche tratto iperemico; il retto contiene feci poltacee.

Esame istologico. — I *reni* presentano alterazioni gravissime nella sostanza corticale. In alcune parti di essa gli epiteli rigonfi granulosi, staccati dalle pareti riempiono il lume dei tubuli, mantenendosi nettamente divisi gli uni dagli altri; in altre parti invece si sono fusi insieme formando lunghi cilindri granulosi. Questi cilindri nei tubuli retti, ed in alcune anse di Henle presentano quella sottile striatura lon-

gitudinale già osservata in un altro caso. I nuclei di questi elementi alterati, sono scomparsi, e quelli degli elementi ancora aderenti alle pareti dei tubuli, male si colorano. In due soli preparati ho visto qualche rarissima cellula con nucleo in cariocinesi. Nelle sezioni di parti di rene fissate coll' acido osmico, si vedono molto raramente, epiteli degenerati, con qualche piccolissima gocciolina di grasso. L'epitelio che riveste i glomeruli ha i nuclei un po' più grossi dei normali. Questa è la sola alterazione che si osserva.

Gli elementi dei tubuli retti sono intatti, e così pure non è affatto aumentato il connettivo intertubulare. Nel *fegato* colla reazione iodica si scorgono elementi contenenti glicogene in una certa quantità. Non c'è traccia alcuna di degenerazione grassa.

Negli altri esperimenti che per brevità non ho riportato, i risultati furono gli stessi. Uno solo presentava una differenza, ed era che i reni presentavano delle piccolissime emorragie subcapsulari, ed avevano i vasi molto distesi da sangue. — Riguardo al glicogene nel fegato, in alcuni lo trovai, in altri no.

Da quanto son venuto sin qui esponendo, risulta, che i preparati solubili di bismuto (tartrato, e citrato ammoniacale) producono in alcuni organi delle lesioni più o meno gravi a seconda della quantità iniettata e della durata delio sperimento. Le alterazioni si trovano incontrastabilmente nel rene il quale rappresenta la principale via di eliminazione. Nei miei esperimenti non ho potuto che in parte constatare la verità di quanto asseriscono Steinfeld e Meyer, che cioè il bismuto venga eliminato attraverso il tubo digestivo, e specialmente attraverso alcune sezioni di esso. Vero è che anche i detti autori ammettono che in condizioni ordinarie il rene rappresenta la via naturale di eliminazione ; ma l' aver essi constatato delle alterazioni necrotiche nelle vie digerenti e la forte pigmentazione della mucosa, starebbe a provare che oltre i reni, anche l' intestino serve come via di uscita alla sostanza introdotta. Io non potei constatare la costante pigmentazione, nè mai rinvenni i focolai necrotici della mucosa ; per cui sono condotto ad ammettere che il tubo gastro-enterico possa bensì servire, ma poco

alla eliminazione del bismuto. Nè si può obbiettare che i miei esperimenti abbiano avuto poca durata. Nell' esperimento II° della I^a serie ebbi la ventura di imbattermi in un' animale tanto resistente, da sopportare per bene tredici giorni l' iniezione di 3 centigrammi di tartaro di bismuto, al giorno. Nei cronici avvelenamenti dati da questa sostanza, Steinfeld e Meyer tennero in osservazione gli animali fino a 13 giorni, e le lesioni di una *forte gastroenterite tossica* non mancarono mai. Trovai bensì anch' io una forte iperemia di brevi tratti dell' intestino, ma però mai tali lesioni e così profonde da distruggere la mucosa. In alcuni esperimenti notai che mentre l' intestino si manteneva in buone condizioni, la superficie interna dello stomaco invece era ricoperta da uno spesso strato di muco, e la mucosa aveva assunto nella parete anteriore e posteriore, una colorazione rosso-brunastra, la quale non si estendeva fino all' anello pilorico, nelle cui vicinanze la mucosa per la larghezza di 2 a 3 centimetri era invece pallidissima. Così pure in qualche caso notai leggermente rossa la mucosa delle guancie e delle gengive, senza però che per questo fosse tumefatta, o necrosata come rinvennero i sopracitati autori e ancor più recentemente Dalchè e Villejean.

Le lesioni renali son quelle che hanno il maggior interesse. Dalla particolareggiata descrizione di alcuni fra gli esperimenti fatti, appare quanto gravi sieno le lesioni distruttrici dell' epitelio dei tubuli renali. Ora di quale natura è questa lesione ? È una degenerazione grassa come opinarono Lubinski e Bebedeff e Stefanovitsch, e più recentemente Feder-Meyer, ovvero si tratta di una necrosi degli epiteli? Inclino ad ammettere quest' ultima, giacchè non c' è negli epiteli dei tubuli contorti nessuno dei caratteri della degenerazione grassa. Gli epiteli coloriti dall' acido osmico assumono al pari di quelli normali una tinta brunastra forse un po' più carica, ma mai la colorazione decisamente nera data dalla reazione dell' acido osmico sul grasso.

È vero che Talvolta negli elementi degenerati, staccati o aderenti ancora alla membrana basale, nei quali male si colora, o non

si colora affatto il nucleo, appaiono qua e là dei punti piccolissimi, delle goccioline appena visibili a forte ingrandimento colorite in nero, le quali, senza la reazione osmica, si confonderebbero colle grosse granulazioni del protoplasma, e che in realtà sono goccioline di grasso: ma bastano esse sole per ammettere che il processo degenerativo di tali elementi è una vera degenerazione grassa? non mi pare. Nulla si oppone ad ammettere che al processo distruttivo degli elementi epiteliali si uniscano anche i caratteri della degenerazione grassa, e che il protoplasma degli elementi vada ad essa parzialmente soggetto: ma da questo al riportare ogni lesione renale ad un processo di degenerazione grassa genuina, troppo grande è la distanza. A me pare che sia realmente una vera necrosi degli epiteli dei tubuli contorti quella che produce le lesioni descritte, preceduta dai fenomeni del rigonfiamento torbido degli epiteli.

La lesione è localizzata ad alcuni tubuli contorti, e tutti i metodi di preparazione e colorazione adoprati, provano come in mezzo a molti tubuli alterati, altri ne esistano perfettamente sani. Questi non sono aumentati di volume (giacchè dalle descrizioni date risulta, che all' aumento di volume degli elementi epiteliali tien dietro anche la dilatazione e l' aumento di volume dei tubuli) ed hanno i nuclei degli elementi bene colorati. In conclusione la lesione non è a focolai, nella sostanza corticale, ma disseminata e limitata ad alcune porzioni dei tubuli contorti.

È lecito il domandare perchè una parte di un tubulo contorto abbia l'epitelio alterato, ed un' altra no; perchè alcuni tubuli contorti sieno attaccati dal processo degenerativo, mentre altri vanno quasi immuni. A dir vero, nulla ci conforta a tentare una spiegazione di questi strani fatti che nella maggior parte delle nefriti tossiche sperimentali, ho osservato. Le nostre conoscenze ci conducono ad ammettere che la struttura degli epiteli dei tubuli contorti è eguale in ogni porzione del tubulo. Morfologicamente è impossibile il dire se una data porzione di un tubulo contorto sia vicina o lontana dal glomerulo: gli epiteli che la rivestono, tranne nelle porzioni iniziali e nelle terminali, sono uguali; ma pure

una differenza deve necessariamente esistere, altrimenti certi fatti non avrebbero luogo. Si può bensì ammettere una elettività di alcuni elementi, una speciale tendenza ad alterarsi più gli uni che gli altri, ma queste elettività sono sempre basate sulle differenze morfologiche.

Leggera sì, ma pur evidente, è la diversità delle lesioni prodotte dal tartrato di Bismuto, poste a confronto con quelle prodotte dal citrato ammoniacale le quali in breve riassumo.

Pel tartrato di Bismuto e soda: gli elementi epiteliali dei tubuli contorti se dapprima si mantengono divisi gli uni dagli altri, in ultimo mostrano una grande tendenza a fondersi insieme ed a formare nell' interno del tubo *una massa giallognola quasi omogenea pochissimo granulosa, in cui gli elementi si sono fusi insieme*, talchè solo in qualcuno esiste qua e là qualche leggera stria indicante il limite degli epiteli. Nei glomeruli le anse sono dilatate e *costantemente si osserva una massa amorfa raccolta nella capsula di Bowmann.*

Pel citrato di Bismuto: gli elementi dei tubuli contorti, rigonfi, senza nucleo, si raccolgono nel lume dei tubuli contorti formando una massa che li riempie, ma quasi mai omogenea; e gli elementi alterati si mantengono gli uni divisi dagli altri, in modo che la massa sembra formata come da tante zolle, da tanti blocchi, nettamente divisi.

Nei glomeruli, le anse sono un po' dilatate, ma *non si rinviene mai nella capsula di Bowmann alcun che di anormale*, e perciò manca la dilatazione di quest' ultima.

Le lesioni son sempre gravi tanto coll' un preparato che coll' altro, ma mi pare che possa avere una certa importanza quella deficiente tendenza a fondersi degli epiteli renali coll' uso del citrato ammoniacale di Bismuto. Naturalmente tutto ciò non va preso in una maniera assoluta, giacchè dalla descrizione dei reperti dei singoli esperimenti si vede come, tanto più gli epiteli alterati si allontanano dal luogo ove in condizioni normali ricoprono il tubulo, e tanto più il processo distintivo conduce ad una disgregazione degli elementi alterati, finchè nei tubuli retti

si trova un solo ammasso più o meno granuloso, che viene eliminato sotto forma di cilindri granulosi o di libere granulazioni amorfe, sparse qua e là nel tubulo.

L'esame istologico del fegato m' ha dato risultati poco interessanti, giacchè non ho potuto constatare altro che queste alterazioni di non grande importanza, cioè una maggiore o minore granulosità del protoplasma degli elementi epatici, la scomparsa dei limiti fra gli elementi, qualche volta i nuclei che si coloravano poco bene, e quasi costantemente la dilatazione della vena centrale dell' acino, e dei vasi portali. Tutto ciò è ben poco, tanto più che coll' indurimento di pezzettini di fegato nell' acido osmico 1 % non potei mai constatare quella degenerazione grassa descritta da Stefanovitsch, Fede Meyer ecc.

La mancanza della degenerazione grassa nel fegato e nei reni, fa cadere qualunque paragone fra le alterazioni del bismuto e quelle del fosforo. Le alterazioni prodotte da quest' ultimo nel fegato, e così bene rappresentate e descritte ultimamente da Stolnikow, sono così caratteristiche da non presentare neanche la più lontana rassomiglianza con quelle leggierissime prodotte dal bismuto.

Le ricerche del glicogene nel fegato, allo scopo di verificare l' esattezza delle asserzioni di Stefanowitsch, Lebedeff ecc. che cioè esso scompare in seguito all' uso del bismuto, mi hanno dato risultati contraddittori. Ricercai il glicogene negli 8 esperimenti della II serie, ma avendo avuto risultati non sicuri, altre esperienze instituii allo scopo di decidere la questione.

La ricerca del glicogene venne fatta, o direttamente col metodo di Brücke, o nelle sezioni di fegato indurito nell' alcool assoluto, e le sezioni, fatte a mano, colorite colla soluzione gommosa iodo-iodurata. Ma non potei venire ad una conclusione definitiva, giacchè in alcuni casi coll' esame istologico rinvenni glicogene negli elementi epatici, distribuito tanto in quelli situati verso al centro, che in quelli alla periferia dell'acino, mentre in molti altri casi nè l' esame chimico, nè l' indagine istologica riuscirono a dimostrare la presenza di alcuna traccia di glicogene.

Non potei rendermi ragione della causa di questi risultati contraddittori, giacchè in qualche caso trovai mancante il glicogene quando l'esperimento aveva durato solo 3 giorni, e lo trovai in uno durato 11 giorni. Inutile il dire che questa ricerca venne tralasciata quando non arrivai ad uccidere l'animale, e raccogliere l'organo immediatamente, essendo noto da lungo tempo che il glicogene scompare dopo morte con grandissima rapidità.

Riassumendo si può concludere, che il bismuto produce lesioni in vari organi; nei reni: necrobiosi degli epiteli dei tubuli contorti, e annientamento del potere rigenerativo degli epiteli rimasti apparentemente in buone condizioni, inoltre lesioni nei glomeruli. Nell'apparecchio digerente: iperemie parziali, e parziali pigmentazioni, senza distruzione della mucosa, e nel fegato la maggior parte delle volte il bismuto determina la scomparsa del glicogene.

